

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An: HIEBL, Inge KRAUS & WEISERT Thomas-Wimmer-Ring 15 D-80539 München ALLEMAGNE		EINGEGANGEN 16. Dez. 2004 Patentanwälte KRAUS & WEISERT		PCT MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS (Regel 71.1 PCT)	
		Absendedatum (Tag/Monat/Jahr)		15.12.2004	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 12186WO/ko			WICHTIGE MITTEILUNG		
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/09968		Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08.09.2003		Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 11.09.2002	
Anmelder ESPLORA GMBH et al.					

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Evers, A

Tel. +49 89 2399-7061



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESSENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 16 DEC 2004

WIPO

PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 12186WO/ko	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/09968	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08.09.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 11.09.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G01N33/68		
Anmelder ESPLORA GMBH et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 13 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 08.04.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 15.12.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Bigot-Maucher, C Tel. +49 89 2399-7415 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-107 in der ursprünglich eingereichten Fassung

das Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten

78-107 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-20 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/19-19/19 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

☐ Beschreibung, Seiten:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/09968

- ☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
☒ Ansprüche Nr. 1-20 (teilweise)

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-20 (teilweise) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
- ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
- ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.

☒ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.

2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.

3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3

☐ erfüllt ist.

☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:

siehe Beiblatt

4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:

☐ alle Teile.

☒ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. 1-20 (teilweise) beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1-6,8-11,13-20

Nein: Ansprüche 7,12

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche 1-6,9-11,14-17

Nein: Ansprüche 7-8,12-13,18-20

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche 1-20

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Sektion III:

Die geltenden Patentansprüche 1-20 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verfahren/Produkte, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann durch das im Umfang sehr breite Merkmal "oder Fragment davon". Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erschien. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Produkte selbst betreffend, i.e. das BHS-spezifische Protein selbst und seine Benutzung in den beanspruchten Verfahren. Die Prüfung hinsichtlich Artikel 33(2) und (3) PCT wurde auf die recherchierten Gegenstände beschränkt.

Sektion IV:

Die Internationale Prüfungsbehörde schließt sich dem von der Internationalen Recherchenbehörde wegen mangelnder Einheitlichkeit vorgebrachten Einwand an (Regel 13.1 PCT). Folgende Erfindungsgruppen sind nicht durch eine einzige allgemeine erfinderische Idee verbunden:

1. Ansprüche 1-20 (teilweise: ITM2A, dh SEQ ID NO's: 4, 5):

Verfahren zur Identifizierung der Anwesenheit eines BHS-spezifischen Proteins oder Fragments davon in Hirnkapillar-Endothelzellen beinhaltend cDNA-Subtraktion und differentielle Hybridisierung; Verfahren zur Identifizierung der Anwesenheit eines BHS-spezifischen Proteins oder Fragments davon in Hirnkapillar-Endothelzellen beinhaltend isoelektrische Focussierung; Protein mit BHS-Spezifität oder ein Fragment davon besitzend eine Sequenz SEQ ID NO: 5; Verwendung des Proteins zur Herstellung eines Medikaments zum Transport von Substanzen durch die Blut-Hirn-Schranke; Verwendung des Proteins zur Herstellung eines Mittels oder Medikaments zur Diagnose oder Therapie von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen; Mittel zur Diagnose von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen umfassend das Protein; Mittel zur Therapie von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen umfassend das Protein;

Verwendung einer DNA-Sequenz SEQ ID NO: 4 zur Herstellung eines Mittels zur Diagnose Krankheiten, die mit ischämischen Bedingungen verbunden sind

2. Ansprüche 1-20 (teilweise: S231, dh SEQ ID NO's: 6,14):

Verfahren zur Identifizierung der Anwesenheit eines BHS-spezifischen Proteins oder Fragments davon in Hirnkapillar-Endothelzellen beinhaltend cDNA-Subtraktion und differentielle Hybridisierung; Verfahren zur Identifizierung der Anwesenheit eines BHS-spezifischen Proteins oder Fragments davon in Hirnkapillar-Endothelzellen beinhaltend isoelektrische Focussierung; Protein mit BHS-Spezifität oder ein Fragment davon besitzend eine Sequenz SEQ ID NO: 14; Verwendung des Proteins zur Herstellung eines Medikaments zum Transport von Substanzen durch die Blut-Hirn-Schranke; Verwendung des Proteins zur Herstellung eines Mittels oder Medikaments zur Diagnose oder Therapie von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen; Mittel zur Diagnose von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen umfassend das Protein; Mittel zur Therapie von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen umfassend das Protein; Verwendung einer DNA-Sequenz SEQ ID NO: 6 zur Herstellung eines Mittels zur Diagnose Krankheiten, die mit ischämischen Bedingungen verbunden sind

3. Ansprüche 1-20 (teilweise: FLJ13448, dh SEQ ID NO's: 15,19):

Verfahren zur Identifizierung der Anwesenheit eines BHS-spezifischen Proteins oder Fragments davon in Hirnkapillar-Endothelzellen beinhaltend cDNA-Subtraktion und differentielle Hybridisierung; Verfahren zur Identifizierung der Anwesenheit eines BHS-spezifischen Proteins oder Fragments davon in Hirnkapillar-Endothelzellen beinhaltend isoelektrische Focussierung; Protein mit BHS-Spezifität oder ein Fragment davon besitzend eine Sequenz SEQ ID NO: 19; Verwendung des Proteins zur Herstellung eines Medikaments zum Transport von Substanzen durch die Blut-Hirn-Schranke; Verwendung des Proteins zur Herstellung eines Mittels oder Medikaments zur Diagnose oder Therapie von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen; Mittel zur Diagnose von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen umfassend das Protein; Mittel zur Therapie von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen umfassend das Protein;

Verwendung einer DNA-Sequenz SEQ ID NO: 15 zur Herstellung eines Mittels zur Diagnose Krankheiten, die mit ischämischen Bedingungen verbunden sind

4. Ansprüche 1-20 (teilweise: NSE2, dh SEQ ID NO's: 22, 23):

Verfahren zur Identifizierung der Anwesenheit eines BHS-spezifischen Proteins oder Fragments davon in Hirnkapillar-Endothelzellen beinhaltend cDNA-Subtraktion und differentielle Hybridisierung; Verfahren zur Identifizierung der Anwesenheit eines BHS-spezifischen Proteins oder Fragments davon in Hirnkapillar-Endothelzellen beinhaltend isoelektrische Focussierung; Protein mit BHS-Spezifität oder ein Fragment davon besitzend eine Sequenz SEQ ID NO: 23; Verwendung des Proteins zur Herstellung eines Medikaments zum Transport von Substanzen durch die Blut-Hirn-Schranke; Verwendung des Proteins zur Herstellung eines Mittels oder Medikaments zur Diagnose oder Therapie von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen; Mittel zur Diagnose von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen umfassend das Protein; Mittel zur Therapie von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen umfassend das Protein; Verwendung einer DNA-Sequenz SEQ ID NO: 22 zur Herstellung eines Mittels zur Diagnose Krankheiten, die mit ischämischen Bedingungen verbunden sind

5. Ansprüche 1-20 (teilweise: DRG-1, dh SEQ ID NO's: 26, 27):

Verfahren zur Identifizierung der Anwesenheit eines BHS-spezifischen Proteins oder Fragments davon in Hirnkapillar-Endothelzellen beinhaltend cDNA-Subtraktion und differentielle Hybridisierung; Verfahren zur Identifizierung der Anwesenheit eines BHS-spezifischen Proteins oder Fragments davon in Hirnkapillar-Endothelzellen beinhaltend isoelektrische Focussierung; Protein mit BHS-Spezifität oder ein Fragment davon besitzend eine Sequenz SEQ ID NO: 27; Verwendung des Proteins zur Herstellung eines Medikaments zum Transport von Substanzen durch die Blut-Hirn-Schranke; Verwendung des Proteins zur Herstellung eines Mittels oder Medikaments zur Diagnose oder Therapie von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen; Mittel zur Diagnose von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen umfassend das Protein; Mittel zur Therapie von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen umfassend das Protein;

Verwendung einer DNA-Sequenz SEQ ID NO: 26 zur Herstellung eines Mittels zur Diagnose Krankheiten, die mit ischämischen Bedingungen verbunden sind

6. Ansprüche 1-20 (teilweise: TKA-1, dh SEQ ID NO's: 32, 33):

Verfahren zur Identifizierung der Anwesenheit eines BHS-spezifischen Proteins oder Fragments davon in Hirnkapillar-Endothelzellen beinhaltend cDNA-Subtraktion und differentielle Hybridisierung; Verfahren zur Identifizierung der Anwesenheit eines BHS-spezifischen Proteins oder Fragments davon in Hirnkapillar-Endothelzellen beinhaltend isoelektrische Focussierung; Protein mit BHS-Spezifität oder ein Fragment davon besitzend eine Sequenz SEQ ID NO: 33; Verwendung des Proteins zur Herstellung eines Medikaments zum Transport von Substanzen durch die Blut-Hirn-Schranke; Verwendung des Proteins zur Herstellung eines Mittels oder Medikaments zur Diagnose oder Therapie von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen; Mittel zur Diagnose von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen umfassend das Protein; Mittel zur Therapie von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen umfassend das Protein; Verwendung einer DNA-Sequenz SEQ ID NO: 32 zur Herstellung eines Mittels zur Diagnose Krankheiten, die mit ischämischen Bedingungen verbunden sind

7. Ansprüche 1-20 (teilweise: PNOV-1, dh SEQ ID NO's: 49, 52, 53):

Verfahren zur Identifizierung der Anwesenheit eines BHS-spezifischen Proteins oder Fragments davon in Hirnkapillar-Endothelzellen beinhaltend cDNA-Subtraktion und differentielle Hybridisierung; Verfahren zur Identifizierung der Anwesenheit eines BHS-spezifischen Proteins oder Fragments davon in Hirnkapillar-Endothelzellen beinhaltend isoelektrische Focussierung; Protein mit BHS-Spezifität oder ein Fragment davon besitzend eine Sequenz SEQ ID NO: 53; Verwendung des Proteins zur Herstellung eines Medikaments zum Transport von Substanzen durch die Blut-Hirn-Schranke; Verwendung des Proteins zur Herstellung eines Mittels oder Medikaments zur Diagnose oder Therapie von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen; Mittel zur Diagnose von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen umfassend das Protein; Mittel zur Therapie von Erkrankungen, die auf einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke beruhen umfassend das Protein;

Verwendung einer DNA-Sequenz SEQ ID NO: 52 oder 49 zur Herstellung eines Mittels zur Diagnose Krankheiten, die mit ischämischen Bedingungen verbunden sind

8. Ansprüche 18-20 (teilweise: ARL-8, dh SEQ ID NO's: 35, 36, 43):

Verwendung einer oder mehrerer DNA-Sequenz(en) ausgewählt aus SEQ ID NO's: 35, 36, 43 zur Herstellung eines Mittels zur Diagnose Krankheiten, die mit ischämischen Bedingungen verbunden sind

9. Ansprüche 18-20 (teilweise: TSC-22, dh SEQ ID NO's: 54, 55):

Verwendung einer oder mehrerer DNA-Sequenz(en) ausgewählt aus SEQ ID NO's: 54 oder 55 zur Herstellung eines Mittels zur Diagnose Krankheiten, die mit ischämischen Bedingungen verbunden sind

Die Begründung dafür ist folgende:

Die Erfindungen/Gruppen 1-9 hängen nicht so zusammen, daß sie eine einzige allgemeine erfinderische Idee verwirklichen (Regel 13.1 PCT): Regel 13.1 PCT, zusammen mit Regeln 13.2 und 13.3 PCT, verlangt das Vorhandensein eines gemeinsamen erfinderischen Konzepts, welches die verschiedenen (Gruppen von) Erfindungen verbindet. Dieses verbindende Konzept soll ein spezielles technisches Merkmal sein, welches zu Neuheit und Erfinderischer Tätigkeit gegenüber dem Stand der Technik beiträgt.

Das gemeinsame erfinderische Konzept der obigen Erfindungen/Gruppen von Erfindungen ist ein BHS-spezifisches Protein oder Fragment davon. Diese ist jedoch im Stand der Technik wohlbekannt (siehe zB D1, Zusammenfassung: ITM2; und vorliegende Beschreibung, S 2, Abs 1; S 51, Abs 3; S 55, letzter Abs).

Der Anmelder hat keine weiteren Gebühren bezahlt.

Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, können normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein (Regel 66.1(e) PCT). Das

EPA wird also in seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt.

Daher wird im vorliegenden Fall nur die erste Erfindung geprüft.

Sektion V:

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: Journal Of Biological Chemistry,
(09-08-1996), 271(32), 19475-19482
- D2: Molecules And Cells,
(31-12-2001), 12(3), 391-397
- D3: WO-A-0168848

Das interferierende Dokument D4 "Brain Research, 2003, vol 967, no 1-2, pp 11-18" wurden nach dem Prioritätsdatum der vorliegenden Anmeldung und vor deren Anmeldedatum veröffentlicht. Dieses Dokument ist nur dann relevant, falls die beanspruchte Priorität ungültig ist.

Die Priorität wurde noch nicht überprüft.

1. Artikel 33(2) und (3) PCT

- 1.1. Der Gegenstand des **unabhängigen Anspruchs 1 wird als neu (Artikel 33(2) PCT)** gegenüber dem nächsten Stand der Technik D1 angesehen, da das vorliegende Verfahren zur Identifizierung von Itm2A in Hirnkapillar-Endothelzellen benutzt wird.

D1 offenbart ein Verfahren zur Isolierung neuer Marker der chondro-osteogenen Differenzierung, wie z.B. des Markers Itm2, beinhaltend die Isolierung von Condylen und anschließende cDNA-Subtraktion in Organkulturen und prenatalen Mauscondylen, sowie Differentielle Hybridisierung, Expressionsverifizierung in verschiedenen Klonen (S 19478, Spalte 1, letzter Abs) und den anschließenden Vergleich zur Identifikation neuer Marker (Zusammenfassung).

Somit ist die zu lösende technische Aufgabe gegenüber D1 als eine alternative

Verwendung des bekannten Verfahrens zu sehen.

Die Aufgabe wird durch ein Verfahren wie oben angegeben gelöst.

D2 beschreibt die Expression von Itm2a in Muskelzellen, aber nicht in Zellen des Gehirns (S 396, Spalte 1, Abs 2 und Fig 4).

D3 zeigt eine Sequenz 184 (Fig 184, Anspruch 11), beziehungsweise eine Sequenz die zu 80% homolog zur Sequenz 184 ist und deren Benutzung in der Diagnostik von Krankheiten wie z.B. Tumoren. Diese Sequenz 184 ist wiederum zu 91,6% homolog zur vorliegenden SEQ ID NO: 5.

Es war also aus der Lehre des Standes der Technik nicht ableitbar, daß Itm2A ein Protein ist, welches in Hirnkapillar-Endothelzellen exprimiert ist. Daher wird der **unabhängige Anspruch 1 als erfinderisch** (Artikel 33(3) PCT) angesehen.

Dasselbe gilt für die **abhängigen Ansprüche 2-6**.

- 1.2. Der Gegenstand des **unabhängigen Anspruchs 7** bezieht sich auf das BHS-spezifische Protein Itm2A und wird **nicht als neu** (Artikel 33(2) PCT) angesehen. Wie selbst in der Anmeldung (S 2, Abs 1; S 51, Abs 3; S 55, Abs 4) beschrieben ist, sind BHS-spezifische Proteine wohlbekannt im Stand der Technik.

D1 beispielsweise offenbart das in der vorliegenden Anmeldung (S 55, letzter Abs) als BHS-Protein beschriebene ITM2 (Zusammenfassung).

Ein Erzeugnis muß aus sich heraus neu sein und wird nicht schon dadurch neu, daß es durch ein neues Verfahren identifiziert wird.

Der Gegenstand des **abhängigen Anspruchs 8 ist neu**, da kein Dokument des Standes der Technik ein Protein offenbart, welches die SEQ ID NO: 5 besitzt.

D1 offenbart ein Protein in Figur 3, welches 91,6% Sequenzhomologie mit SEQ ID NO: 5 besitzt.

D3 zeigt in Figur 184 und in Anspruch 11 eine Proteinsequenz, welche 91,6% homolog zur SEQ ID NO: 5 ist.

Da nicht klar ist, welcher überraschende technische Effekt aus der geringen Homologie-Differenz der Sequenzen resultiert, wird der Gegenstand des **abhängigen Anspruchs 8 nicht als erfinderisch im Sinne von Artikel 33(3) PCT angesehen.**

- 1.3. Der Gegenstand des **unabhängigen Anspruchs 9 wird als neu** angesehen, da kein Dokument des Standes der Technik ein Verfahren zur Identifizierung der Anwesenheit von Itm2A in Hirnkapillarendothelzellen offenbart, welches isoelektrische Fokussierung und massenspektrometrische Analyse beinhaltet.

D2 beschreibt die Expression von Itm2A in Muskelzellen, aber nicht in Zellen des Gehirns (S 396, Spalte 1, Abs 2 und Fig 4).

Aus der Lehre des Standes der Technik kann nicht abgeleitet werden, daß Itm2A in Hirnkapillar-Endothelzellen nachgewiesen werden kann. Daher ist der Gegenstand des **unabhängigen Anspruchs 9** analog zum Gegenstand des unabhängigen Anspruch 1 **als erfinderisch** anzusehen.

Dasselbe gilt für die **abhängigen Ansprüche 10-11:**

- 1.4. Der Gegenstand des **unabhängigen Anspruchs 12** wird aus analogen Gründen wie der unabhängige Anspruch 7 **nicht als neu angesehen.**

Der **abhängige Anspruch 13** wird analog dem abhängigen Anspruch 8 **nicht als erfinderisch** bewertet.

- 1.5. Der Gegenstand des **unabhängigen Anspruchs 14 wird als neu und erfinderisch** angesehen, da kein Dokument des Standes der Technik die Expression von Itm2A als BHS-spezifisches Protein offenbart. D2 lehrt sogar davon weg, indem keine Expression von Itm2A im Gehirn festgestellt wurde (siehe auch 1.1).

- 1.6. Der Gegenstand des **unabhängigen Anspruchs 15** wird aus analogen Gründen wie Anspruch 14 **als neu und erfinderisch** bewertet.

- 1.7. Der Gegenstand des **unabhängigen Anspruchs 16** wird aus analogen Gründen wie Anspruch 14 **als neu und erfinderisch** bewertet.

- 1.8. Der Gegenstand des **unabhängigen Anspruchs 17** wird aus analogen Gründen wie Anspruch 14 **als neu und erfinderisch** bewertet.
- 1.9. Der Gegenstand des **unabhängigen Anspruchs 18** wird **als neu** angesehen, da kein Dokument des Standes der Technik die Verwendung der DNA-Sequenz mit der SEQ ID NO: 4 zur Herstellung eines Mittels zur Diagnose von Krankheiten, die mit ischämischen Bedingungen verbunden sind, offenbart.

D3 zeigt eine Sequenz 183 (Fig 183, Ansprüche 2,3), welche zur vorliegenden SEQ ID NO: 4 80,43% homolog ist. In Anspruch 2 oder 3 von D3 wird eine Sequenz beansprucht, welche mindestens 80% Nukleinsäurenübereinstimmung mit der Sequenz 184 hat. Die offenbarten Sequenzen werden zur Diagnose von Krankheiten benutzt (S 82, Z 29 ff), wie z.B. Tumoren verschiedenster Art (Beispiel 16).

Der Gegenstand des **unabhängigen Anspruchs 18** wird **nicht als erfinderisch** angesehen, da nicht klar ist, welcher überraschende Effekt aus dem Gegenstand des vorliegenden Anspruchs 18 im Hinblick auf D3 resultiert.

Dasselbe gilt für die **abhängigen Ansprüche 19 und 20**, deren zusätzliche technische Merkmale bereits in D3 (S 82, Z 29 ff und Beispiel 16) offenbart sind.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

PCT/EP2003/009968



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 12186WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/009968	International filing date (day/month/year) 08 September 2003 (08.09.2003)	Priority date (day/month/year) 11 September 2002 (11.09.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 33/68		
Applicant FRANKGEN BIOTECHNOLOGIE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 13 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 08 April 2004 (08.04.2004)	Date of completion of this report 15 December 2004 (15.12.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/009968

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-107, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 1-20, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
 pages 1/19-19/19, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the sequence listing part of the description:
 pages 78-107, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP2003/009968

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-20 (partly)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-20 (partly).

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP2003/009968

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☒ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See the supplemental sheet

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. _____ 1-20 (partly) _____

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box III

The current claims 1 to 20 relate to an inordinately large number of possible methods and products, and owing to the inclusion of the very broad feature "or fragments thereof", only a small proportion of these are supported by the description in accordance with PCT Article 6 and/or can be regarded as having been disclosed in the application in accordance with PCT Article 5. In this instance the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it did not seem possible to carry out a meaningful search covering the full range of subject matter for which protection is sought. The search was therefore directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is those relating to the products themselves (i.e. the actual BHS-specific protein) and to its use in the claimed method. The examination in connection with PCT Article 33(2) and (3) was restricted to the subject matter that had been searched.

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box IV.3

The International Examining Authority concurs with the International Searching Authority in its objection on the grounds of lack of unity of invention (PCT Rule 13.1). The application covers the following groups of inventions which are not linked by a single general inventive concept:

1. Claims 1-20 (in part: ITM2A, i.e. SEQ ID Nos. 4 and 5)

Method for detecting the presence of a BHS-specific protein or fragment thereof in brain capillary endothelial cells, involving cDNA subtraction and differential hybridisation; method for detecting the presence of a BHS-specific protein or fragment thereof in brain capillary endothelial cells, involving isoelectric focussing; protein with BHS specificity or a fragment thereof having SEQ ID NO. 5; use of said protein in the preparation of a medicament for conveying substances through the blood-brain barrier; use of said protein in the preparation of an agent or medicament for diagnosing or treating diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier; agent for diagnosing diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier, containing said protein; agent for treating diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier, containing said protein; use of a DNA sequence SEQ ID NO. 4 in the preparation of an agent for diagnosing diseases associated with ischemic conditions.

2. Claims 1-20 (in part: S231, i.e. SEQ ID NOS. 6 and 14)

Method for detecting the presence of a BHS-specific protein or fragment thereof in brain capillary endothelial cells, involving cDNA subtraction and differential hybridisation; method for detecting the presence of a BHS-specific protein or fragment thereof in brain capillary endothelial cells,

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOX IV.3

involving isoelectric focussing; protein with BHS specificity or a fragment thereof having SEQ ID NO. 14; use of said protein in the preparation of a medicament for conveying substances through the blood-brain barrier; use of said protein in the preparation of an agent or medicament for diagnosing or treating diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier; agent for diagnosing diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier, containing said protein; agent for treating diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier, containing said protein; use of a DNA sequence SEQ ID NO. 6 in the preparation of an agent for diagnosing diseases associated with ischemic conditions.

3. Claims 1-20 (in part: FLJ13448, i.e. SEQ ID NOS. 15 and 19)

Method for detecting the presence of a BHS-specific protein or fragment thereof in brain capillary endothelial cells, involving cDNA subtraction and differential hybridisation; method for detecting the presence of a BHS-specific protein or fragment thereof in brain capillary endothelial cells, involving isoelectric focussing; protein with BHS specificity or a fragment thereof having SEQ ID NO. 19; use of said protein in the preparation of a medicament for conveying substances through the blood-brain barrier; use of said protein in the preparation of an agent or medicament for diagnosing or treating diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier; agent for diagnosing diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier, containing said protein; agent for treating diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier, containing said protein; use of a DNA sequence SEQ ID NO. 15 in the preparation of an agent for diagnosing diseases associated with ischemic conditions.

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box IV.3

4. Claims 1-20 (in part: NSE2, i.e. SEQ ID NOS. 22 and 23)

Method for detecting the presence of a BHS-specific protein or fragment thereof in brain capillary endothelial cells, involving cDNA subtraction and differential hybridisation; method for detecting the presence of a BHS-specific protein or fragment thereof in brain capillary endothelial cells, involving isoelectric focussing; protein with BHS specificity or a fragment thereof having SEQ ID NO. 23; use of said protein in the preparation of a medicament for conveying substances through the blood-brain barrier; use of said protein in the preparation of an agent or medicament for diagnosing or treating diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier; agent for diagnosing diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier, containing said protein; agent for treating diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier, containing said protein; use of a DNA sequence SEQ ID NO. 22 in the preparation of an agent for diagnosing diseases associated with ischemic conditions.

5. Claims 1-20 (in part: DRG-1, i.e. SEQ ID NOS. 26 and 27)

Method for detecting the presence of a BHS-specific protein or fragment thereof in brain capillary endothelial cells, involving cDNA subtraction and differential hybridisation; method for detecting the presence of a BHS-specific protein or fragment thereof in brain capillary endothelial cells, involving isoelectric focussing; protein with BHS specificity or a fragment thereof having SEQ ID NO. 27; use of said protein in the preparation of a medicament for conveying substances through the blood-brain barrier; use of said protein in the preparation of an agent or medicament

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box IV.3

for diagnosing or treating diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier; agent for diagnosing diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier, containing said protein; agent for treating diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier, containing said protein; use of a DNA sequence SEQ ID NO. 26 in the preparation of an agent for diagnosing diseases associated with ischemic conditions.

6. Claims 1-20 (in part: TKA-1, i.e. SEQ ID NOS. 32 and 33)

Method for detecting the presence of a BHS-specific protein or fragment thereof in brain capillary endothelial cells, involving cDNA subtraction and differential hybridisation; method for detecting the presence of a BHS-specific protein or fragment thereof in brain capillary endothelial cells, involving isoelectric focussing; protein with BHS specificity or a fragment thereof having SEQ ID NO. 33; use of said protein in the preparation of a medicament for conveying substances through the blood-brain barrier; use of said protein in the preparation of an agent or medicament for diagnosing or treating diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier; agent for diagnosing diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier, containing said protein; agent for treating diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier, containing said protein; use of a DNA sequence SEQ ID NO. 32 in the preparation of an agent for diagnosing diseases associated with ischemic conditions.

7. Claims 1-20 (in part: PNOV-1, i.e. SEQ ID NOS. 49, 52 and 53)

Method for detecting the presence of a BHS-specific protein or fragment thereof in brain capillary endothelial cells,

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box IV.3

involving cDNA subtraction and differential hybridisation; method for detecting the presence of a BHS-specific protein or fragment thereof in brain capillary endothelial cells, involving isoelectric focussing; protein with BHS specificity or a fragment thereof having SEQ ID NO. 53; use of said protein in the preparation of a medicament for conveying substances through the blood-brain barrier; use of said protein in the preparation of an agent or medicament for diagnosing or treating diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier; agent for diagnosing diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier, containing said protein; agent for treating diseases involving a dysfunction of the blood-brain barrier, containing said protein; use of a DNA sequence SEQ ID NO. 52 or 49 in the preparation of an agent for diagnosing diseases associated with ischemic conditions.

8. Claims 18-20 (in part: ARL-8, i.e. SEQ ID NOS. 35, 36 and 43)

Use of one or more DNA sequences selected from SEQ ID NOS. 35, 36 and 43 in the preparation of an agent for diagnosing diseases associated with ischemic conditions.

9. Claims 18-20 (in part: TSC-22, i.e. SEQ ID NOS. 54 and 55)

Use of one or more DNA sequences selected from SEQ ID NOS. 54 and 55 in the preparation of an agent for diagnosing diseases associated with ischemic conditions.

The reasons for this are as follows:

Inventions/groups 1 to 9 are not so linked as to form a single general inventive concept (PCT Rule 13.1). PCT Rule 13.1 in conjunction with PCT Rules 13.2 and 13.3 specifies that there must

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 03/09968

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box IV.3

be a general inventive concept linking the various (groups of) inventions. This linking concept should be a special technical feature which contributes to novelty and inventiveness in relation to the prior art.

The common inventive concept linking the above inventions or groups of inventions is a BHS-specific protein or fragment thereof. However, such proteins are well known in the prior art (see, for example, the abstract of document D1 (ITM2) and the description in the present application (page 2, first paragraph; page 51, third paragraph; page 55, last paragraph).

The applicant has not paid any additional fees. Claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO does not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. Therefore in the present instance only the first invention will be examined.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-6, 8-11, 13-20	YES
	Claims	7, 12	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-6, 9-11, 14-17	YES
	Claims	7-8, 12-13, 18-20	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: Journal of Biological Chemistry (09-08-1996), 271(32),
19475-19482

D2: Molecules and Cells (31-12-2001), 12(3), 391-397

D3: WO-A-0168848

The intermediate document "Brain Research, 2003, Vol. 967, No. 1-2, pp. 11-18" (document D4) was published after the priority date of the present application and before its filing date, and is therefore only relevant if the priority claim proves to be invalid. The priority claim has not yet been checked.

1. PCT Article 33(2) and (3)

1.1 The subject matter of **independent claim 1** is considered to **be novel (PCT Article 33(2))** over the prior art according to document D1 because the claimed method for detecting Itm2A in brain capillary endothelial cells is used.

D1 discloses a method for isolating new markers of chondro-osteogenic differentiation, such as the marker Itm2, involving the isolation of condyles followed by cDNA subtraction in organ cultures and prenatal mouse condyles, and also differential hybridisation, expression verification

in various clones (page 19478, column 1, last paragraph), followed by a comparison in order to identify new markers (see the abstract).

Thus the technical problem to be solved in the light of D1 can be seen as that of providing an alternative use for the known method.

This problem is solved by a method as described above.

Document D2 describes the expression of Itm2A in muscle cells, but not in brain cells (page 396, column 1, second paragraph, and figure 4).

Document D3 shows a sequence 184 (figure 184, claim 11) and a sequence which is 80% homologous to sequence 184, and the use thereof in the diagnosis of diseases such as tumours. Sequence 184 is in turn 91.6% homologous to SEQ ID NO. 5 in the present application.

Hence it is not obvious from the prior art teaching that Itm2A is a protein which is expressed in brain capillary endothelial cells. **Independent claim 1 is therefore considered inventive** (PCT Article 33(3)).

The same applies to **dependent claims 2 to 6**.

- 1.2 **Independent claim 7** relates to the BHS-specific protein Itm2A and **is not considered novel** (PCT Article 33(2)). As indicated in the application itself (page 2, first paragraph; page 51, third paragraph; page 55, fourth paragraph), BHS-specific proteins are well known in the prior art.

For example, Itm2, which is described in the present application (page 55, last paragraph) as a BHS protein, is disclosed in document D1 (see the abstract).

Claimed products must be novel *per se*. The simple fact of

being produced by a novel process does not make them novel.

The subject matter of **dependent claim 8** is **novel** because none of the prior art documents disclose a protein that has SEQ ID NO. 5.

Document D1 discloses a protein (see figure 3) which is 91.6% homologous to SEQ ID NO. 5.

Document D3 shows a protein sequence (see figure 184 and claim 11) which is 91.6% homologous to SEQ ID NO. 5.

Since it is not clear what surprising technical effect results from the minor homology difference between the sequences, the subject matter of **dependent claim 8** is not **considered inventive** (PCT Article 33(3)).

- 1.3 The subject matter of **independent claim 9** is **considered novel** because none of the prior art documents disclose a method for detecting the presence of Itm2A in brain capillary endothelial cells that involves isoelectric focussing and mass spectrometry analysis.

Document D2 describes the expression of Itm2A in muscle cells, but not in brain cells (page 396, column 1, second paragraph, and figure 4).

It is not obvious from the prior art teaching that Itm2A can be detected in brain capillary endothelial cells. The subject matter of **independent claim 9**, like that of independent claim 1, is therefore considered **inventive**.

The same applies to **dependent claims 10 and 11**.

- 1.4 The subject matter of **independent claim 12** is not **considered novel** for reasons similar to those applying to independent claim 7.

Dependent claim 13, like dependent claim 8, is not considered inventive.

- 1.5 The subject matter of **independent claim 14 is considered novel and inventive** because none of the prior art documents disclose the expression of Itm2A as a BHS-specific protein. Document D2 even tends to suggest the opposite by stating that no Itm2A expression was found in the brain (see also point 1.1 above).
- 1.6 The subject matter of **independent claim 15 is considered novel and inventive** for reasons similar to those applying to independent claim 14.
- 1.7 The subject matter of **independent claim 16 is considered novel and inventive** for reasons similar to those applying to independent claim 14.
- 1.8 The subject matter of **independent claim 17 is considered novel and inventive** for reasons similar to those applying to independent claim 14.
- 1.9 The subject matter of **independent claim 18 is considered novel** because none of the prior art documents disclose the use of the DNA sequence with SEQ ID NO. 4 in the preparation of an agent for diagnosing diseases associated with ischemic conditions.

Document D3 shows a sequence 183 (see figure 183 and claims 2 and 3) which is 80.43% homologous to SEQ ID NO. 4 in the present application. Claims 2 and 3 of D3 claim a sequence that has at least 80% nucleic acid correspondence with sequence 184. The disclosed sequences are used to diagnose diseases (page 82, line 29 ff.) such as tumours of various types (example 16).

The subject matter of **independent claim 18 is not considered inventive** because it is not clear what

surprising technical effect is associated with the claimed subject matter in relation to D3.

The same applies to **dependent claims 19 and 20**, the additional technical features of which are already known from document D3 (page 82, line 29 ff., and example 16).